MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]ANZEMET®

(mésylate de dolasétron)

Comprimé dosé à 100 mg

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT_3)

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision:
5 juillet 2012

N° de contrôle de la présentation : 155815

Version s-a datée du 5 juillet 2012

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
[Pr]ANZEMET®

(mésylate de dolasétron)

Comprimé dosé à 100 mg

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT_3)

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le dolasétron et son métabolite actif, l'hydrodolasétron (MDL 74156), sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_3 qui n'agissent pas sur d'autres récepteurs sérotoninergiques connus et qui ont peu d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques. Les récepteurs 5-HT_3 se trouvent en périphérie sur les terminaisons nerveuses du vague et au niveau central dans la zone chémoréceptrice de l'*area postrema*. Il semble que les agents chimiothérapeutiques provoquent des nausées et des vomissements en stimulant la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle; la sérotonine ainsi libérée active alors les récepteurs 5-HT_3 situés sur les voies afférentes du vague, ce qui déclenche le réflexe du vomissement.

Chez des volontaires sains ($N = 4$), le mésylate de dolasétron administré en une seule dose maximale de 5 mg/kg par voie intraveineuse, n'a eu aucun effet sur la grosseur de la pupille ni d'effet significatif sur le tracé EEG. Les résultats de tests neuropsychiatriques ont révélé que le mésylate de dolasétron ne perturbe pas l'humeur ni la concentration. L'administration de doses multiples de dolasétron n'a eu aucun effet sur le transit colique chez l'humain. L'administration de dolasétron n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de prolactine.

Effets sur le tracé électrocardiographique

Lors d'essais cliniques comparatifs, le dolasétron a entraîné des modifications rapides et réversibles du tracé ECG (modifications des intervalles PR et QT_c; élargissement du complexe QRS). Le dolasétron semble allonger à la fois le temps de dépolarisation et le temps de repolarisation. L'amplitude et la fréquence des modifications du tracé ECG augmentaient proportionnellement à la dose (plus précisément, aux concentrations plasmatiques maximales de l'hydrodolasétron, mais pas à celles de la molécule mère). Le tracé ECG revient habituellement aux valeurs de départ en l'espace de 6 à 8 heures, mais il a fallu 24 heures ou plus dans certains cas. L'administration du mésylate de dolasétron n'a que peu ou pas d'effet sur la tension artérielle.

Étude visant à évaluer l'allongement de l'intervalle QT/QT_c (étude DOLAS)

On a évalué la variation de l'intervalle QT_cF (corrigé selon la méthode de Fridericia) lors d'une étude comparative (contre placebo et moxifloxacine à 400 mg 1 fois par jour) avec randomisation et permutation menée auprès de 80 adultes sains; 12 mesures ont été prises dans les 12 heures qui ont suivi l'administration de la dose. Après correction en fonction des valeurs de départ, les écarts moyens maximaux (intervalle de confiance à 90 %) observés entre les valeurs obtenues avec les doses de 100 et de 300 mg (dose suprathérapeutique) de dolasétron administré par voie intraveineuse et le placebo ont été de 14,3 (de 11,8 à 16,7) et de 36,2 (de 33,8 à 38,7) ms, et de 14,7 (de 12,2 à 17,1) ms comparativement à la moxifloxacine à 400 mg. À raison de 300 mg, 1 fois par jour, les C_{max} moyennes du mésylate de dolasétron et de son métabolite actif, l'hydrodolasétron, mesurées elles aussi le 4^e jour, étaient environ le triple de celles qu'on avait obtenues avec la dose thérapeutique (100 mg).

Lors d'une étude approfondie sur la variation de l'intervalle QT, on a également constaté un allongement des intervalles PR et QRS lié à l'exposition au médicament chez des sujets sains recevant du dolasétron par voie intraveineuse. Après correction en fonction des valeurs de départ, les écarts moyens maximaux (intervalle de confiance à 90 %) observés entre le placebo et les doses de 100 et de 300 mg (dose suprathérapeutique) de dolasétron administrées par voie intraveineuse quant à l'intervalle PR ont été de 9,8 (de 8,0 à 11,6) ms et de 33,1 (de 31,3 à 34,9) ms. Dans le cas du complexe QRS, ces écarts ont été de 3,5 (de 2,4 à 4,5) ms et de 13 (de 11,9 à 14,0) ms (intervalle de confiance à 90 %). Chez plus du quart des patients qui avaient reçu la dose de 300 mg, les intervalles PR et QRS absolus étaient supérieurs à 200 ms et à 110 ms après le traitement; dans plusieurs cas, les valeurs initiales avaient augmenté d'au moins 25 %.

Modélisation pharmacocinétique

D'après les résultats d'analyses de la réponse en fonction de l'exposition au médicament, effectuées chez des volontaires sains, il semble exister un lien entre l'allongement de l'intervalle QT_c et les concentrations d'hydrodolasétron. À partir de la corrélation déjà établie entre l'exposition au médicament et la réponse au traitement, on a estimé que l'allongement moyen théorique (intervalle de confiance à 90 %) de l'intervalle QT_cF serait de 22,5 (de 21,1 à 23,9) et de 21,2 (de 19,9 à 22,6) ms chez les enfants et les adultes cancéreux après l'administration d'une dose de 1,8 mg/kg par voie intraveineuse (voir la section CONTRE-INDICATIONS). De même, après l'administration d'une dose orale de 100 mg, selon la C_{max} théorique chez les insuffisants rénaux (371,4 ng/mL) ou la C_{max} observée chez les sujets âgés (420 ng/mL), l'allongement moyen théorique (intervalle de confiance à 90 %) de l'intervalle QT_cF a été évalué à 16,0 (de 14,9 à 17,1) ms et à 17,9 (de 16,7 à 19,1) ms, respectivement, comparativement à une hausse théorique de 10,2 ms (intervalle de confiance à 90 %; de 9,3 à 11,1) chez les adultes.

Pharmacocinétique humaine

Le dolasétron administré par voie orale est bien absorbé. La molécule mère est rarement décelée dans le plasma puisqu'elle se transforme rapidement et complètement en hydrodolasétron, son métabolite le plus important sur le plan clinique. L'hydrodolasétron apparaît rapidement dans le plasma, sa concentration maximale étant atteinte environ 1 heure après l'administration, et sa demi-

vie moyenne d'élimination se chiffre à environ 8,1 heures (CV = 18 %; *n* = 30). La biodisponibilité absolue apparente du dolasétron administré par voie orale, qui est déterminée par le principal métabolite actif, c'est-à-dire l'hydrodolasétron, est d'environ 75 %. L'ingestion d'aliments ne semble pas influer sur la biodisponibilité apparente du dolasétron pris par la bouche. L'hydrodolasétron est éliminé par de multiples voies, y compris la voie rénale, après avoir été métabolisé, principalement par glucuronidation et par hydroxylation. On récupère les 2/3 de la dose administrée dans les urines et le 1/3 dans les fèces. L'hydrodolasétron est largement distribué dans l'organisme, son volume de distribution apparent moyen étant de 5,8 L/kg (CV = 25 %; *n* = 24). L'hydrodolasétron se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 69 % à 77 %. L'hydrodolasétron se fixe à l'α1-glycoprotéine acide dans une proportion d'environ 51 %. Lors d'une étude où le dolasétron était marqué au ^{14}C, la distribution de la radioactivité aux cellules sanguines n'était pas importante. Sa courbe pharmacocinétique est linéaire et comparable chez l'homme et la femme.

Le Tableau 1 résume la pharmacocinétique de l'hydrodolasétron après l'administration par voie orale chez certaines populations cibles et particulières. La pharmacocinétique de l'hydrodolasétron est comparable chez des volontaires sains adultes et des patients cancéreux adultes recevant des agents chimiothérapeutiques. Chez les patients cancéreux adultes, l'âge ne modifie pas la clairance apparente de l'hydrodolasétron après l'administration par voie orale. La clairance apparente de l'hydrodolasétron diminue de 42 % en présence d'une insuffisance hépatique grave et de 44 % en présence d'une insuffisance rénale grave.

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques de l'hydrodolasétron après l'administration du mésylate de dolasétron par voie orale (100 mg)

	Âge (années)	Cl_{app} (mL/min/kg)	$t_{½}$ (h)	ASC_{∞} # (ng/mL x h)	C_{max} (ng/mL)
Volontaires sains jeunes (*n* = 24)	de 19 à 45	10,5 (32 %)	8,2 (21 %)	1 605#	299#
Volontaires sains âgés (*n* = 14)	de 65 à 75	9,5 (36 %)	7,2 (32 %)	2 106#	402#
Patients cancéreux (*n* = 17)	de 30 à 84	11,5 (47 %)	7,9 (33 %)	-Ψ	-Ψ

Cl_{app} : Clairance apparente
C_{max} : Concentration sérique maximale
$t_{½}$: Demi-vie d'élimination terminale
Ψ : Les temps d'échantillonnage n'en ont pas permis la détermination.
: Résultats normalisés selon la dose recommandée, en supposant une pharmacocinétique linéaire

Les valeurs entre parenthèses ( ) représentent le coefficient de variation en %.

Essais cliniques

Au total, 1 026 patients recevant une chimiothérapie émétique ont participé à 3 essais à double insu et avec répartition aléatoire, au cours desquels 227 patients ont reçu 100 mg d'ANZEMET (mésylate de dolasétron) par voie orale. L'efficacité était déterminée d'après les taux de réponse complète (aucun épisode émétique ni recours à un médicament adjuvant). L'administration par voie orale d'ANZEMET à raison de 100 mg a donné des résultats comparables sur le plan de la prévention des nausées et des vomissements à ceux des comparateurs actifs, lesquels étaient d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_3.

Tableau 2 : Prévention des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie moyennement émétique grâce à ANZEMET en comprimés dosés à 100 mg[§]

Réponse en 24 heures	Répondeurs (%) (n = 227)
Réponse complète[¶]	147 (64,8 %)
Cote des nausées[‡]	2,5
Réponse totale[□]	111 (48,9 %)

§ : Le cisplatine, le carboplatine, la doxorubicine et le cyclophosphamide ont été administrés à des doses moyennement émétiques.
¶ : Aucun épisode émétique ni recours à un médicament adjuvant
‡ : Variation médiane en 24 heures par rapport à la cote des nausées de départ déterminée par une échelle analogue visuelle (EAV); la cote variait entre 0 = « aucun » et 100 = « nausées de la pire intensité »
□ : Réponse complète et absence de nausées (EAV < 5 mm)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

ANZEMET (mésylate de dolasétron) est indiqué pour la prévention des nausées et des vomissements associés au 1er cycle et aux cycles subséquents de chimiothérapie émétique, y compris les traitements par le cisplatine à forte dose.

Enfants (< 18 ans)

Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

CONTRE-INDICATIONS

ANZEMET (mésylate de dolasétron) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir COMPOSITION);
- chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, quel que soit l'usage thérapeutique;
- pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte;
- en association à l'apomorphine (en raison de signalements de cas d'hypotension sévère et de perte de conscience lorsque l'apomorphine a été administrée avec un autre antagoniste des récepteurs 5-HT3).

MISES EN GARDE

Modifications du tracé ECG et manifestations cardiovasculaires

ANZEMET (mésylate de dolasétron) peut modifier les intervalles du tracé ECG (allongement des intervalles PR et QT_c, et élargissement du complexe QRS) chez des volontaires sains et chez des patients. Chez les patients qui subissaient une chimiothérapie ou une intervention chirurgicale, on a aussi observé un allongement de l'intervalle JT après l'administration d'ANZEMET, du comparateur actif ou du placebo. On n'a pas observé d'allongement de l'intervalle JT chez les volontaires sains qui recevaient ANZEMET. L'amplitude et la fréquence des altérations du tracé ECG sont liées aux concentrations sanguines du métabolite actif, l'hydrodolasétron. Ces altérations sont spontanément résolutives lorsque les concentrations sanguines baissent. Chez certains patients, l'allongement des intervalles dure 24 heures ou plus. L'allongement d'un intervalle peut avoir des répercussions cardiovasculaires, y compris un bloc cardiaque et des arythmies, telles que des torsades de pointes. Ces effets cardiovasculaires ont été rarement signalés chez les patients qui recevaient ANZEMET.

Chez une femme de 61 ans qui avait reçu 200 mg d'ANZEMET (mésylate de dolasétron) en comprimé pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, on a observé un bloc cardiaque complet entre 2 interventions chirurgicales. La patiente prenait aussi du vérapamil. Un homme de 66 ans recevant une chimiothérapie a été trouvé mort 6 heures après avoir reçu en concomitance 1,8 mg/kg (119 mg) de-mésylate de dolasétron injectable par voie intraveineuse et un traitement par des anthracyclines. Les signes vitaux mesurés à 1 heure et à 4,5 heures après l'injection du mésylate de dolasétron avaient révélé une tension artérielle appropriée et une fréquence cardiaque croissante. Ce patient présentait d'autres facteurs de risque, y compris une exposition substantielle à la doxorubicine et un traitement en concomitance par le cyclophosphamide.

L'allongement de l'intervalle QT/QT_c a été évalué dans le cadre d'une étude expressément conçue à cette fin. Pour ce faire, les sujets participants ont reçu par voie intraveineuse des doses thérapeutiques (100 mg) et des doses suprathérapeutiques (300 mg) de dolasétron (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE,** Effets sur le tracé électrocardiographique).

L'emploi du mésylate de dolasétron est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, ainsi que chez les adultes pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires (voir **CONTRE-INDICATIONS**) pour les raisons suivantes :

- des modifications marquées du tracé électrocardiographique ont été observées très fréquemment chez les enfants de 2 à 18 ans;
- on a observé des cas d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire persistante et d'infarctus du myocarde, ainsi qu'un cas d'arrêt cardiaque mortel lors de l'emploi d'ANZEMET en pédiatrie. On a soupçonné un lien de cause à effet avec ANZEMET compte tenu de l'association temporelle dans tous les cas. La plupart de ces manifestations cardiaques sont survenues chez des adolescents. ANZEMET avait été prescrit pour traiter les nausées et vomissements postopératoires dans tous les cas et il avait été administré principalement par voie intraveineuse, sauf dans un cas où il l'avait été par voie orale.

L'utilisation du dolasétron (antagoniste des récepteurs 5-HT_3) est à proscrire chez les patients qui présentent, ou qui sont susceptibles de présenter, un allongement des intervalles de conduction cardiaque, surtout des intervalles QT_c et PR, en raison d'effets additifs potentiels. Ces patients sont notamment ceux qui présentent un bloc AV de 2e ou de 3e degré ou un bloc de branche, ceux qui sont atteints d'une cardiopathie (ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie du ventricule gauche, cardiomyopathie, troubles de la conduction, cardiopathie structurale, bloc de branche complet en l'absence d'un stimulateur cardiaque ou risquant de dégénérer en bloc AV complet, maladie du sinus, fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire lente), ceux qui présentent au départ un allongement de l'intervalle QT/QT_c ou une bradycardie, ceux qui souffrent d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie, ceux qui prennent des diurétiques pouvant entraîner des déséquilibres électrolytiques, ceux qui présentent un syndrome congénital de l'intervalle QT ou toute autre variante génétique touchant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, ceux qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments qui ont pour effet d'allonger l'intervalle QT_c ou l'intervalle PR, ceux qui ont reçu de fortes doses cumulatives d'anthracyclines, les insuffisants rénaux et les personnes âgées. L'allongement d'un intervalle peut avoir des répercussions cardiovasculaires, y compris un bloc cardiaque ou des arythmies. En pareilles circonstances, il convient de soupeser soigneusement les bienfaits et les risques du traitement par le dolasétron, et d'envisager d'autres options thérapeutiques.

Les professionnels de la santé doivent informer les patients qui se voient prescrire ANZEMET au sujet de la nature des altérations du tracé ECG et des implications qu'elles peuvent avoir, des maladies et des troubles sous-jacents susceptibles de constituer des facteurs de risque à ce chapitre, les interactions médicamenteuses théoriques ou avérées, les symptômes évoquant une arythmie, les stratégies de prise en charge des risques et de tout autre aspect pertinent sur l'utilisation de ce médicament.

Étant donné l'effet d'ANZEMET sur la conduction cardiaque, il ne faut pas dépasser les doses recommandées.

Réactions allergiques
On a signalé des réactions d'hypersensibilité croisée chez des patients qui avaient reçu d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_3. Ce type de réaction n'a pas été observé avec le mésylate de dolasétron.

PRÉCAUTIONS

Maladie cardiovasculaire
L'utilisation du dolasétron (antagoniste des récepteurs 5-HT_3) est à proscrire chez les patients qui présentent, ou qui sont susceptibles de présenter, un allongement des intervalles de conduction cardiaque, surtout de l'intervalle QT_c, en raison d'effets additifs potentiels (voir MISES EN GARDE, Modifications du tracé ECG et manifestations cardiovasculaires).

Enfants (< 18 ans)
Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Insuffisance rénale
L'emploi d'ANZEMET est à proscrire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Effets sur le tracé électrocardiographique et **MISES EN GARDE**, Modifications du tracé ECG et manifestations cardiovasculaires).

Insuffisance hépatique
Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le dolasétron sous forme orale n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT_c et d'autres anomalies de la conduction cardiaque découlant de concentrations élevées d'hydrodolasétron.

Grossesse
On ne dispose d'aucun essai comparatif approprié chez la femme enceinte. L'usage du médicament est donc déconseillé pendant la grossesse.

Les études de reproduction chez les animaux n'ont révélé aucun signe de tératogénicité lorsque le mésylate de dolasétron a été administré pendant l'organogenèse.

Allaitement
Comme on ne sait pas si le dolasétron passe dans le lait maternel, ANZEMET ne doit pas être administré chez la femme qui allaite.

Personnes âgées

L'utilisation d'ANZEMET est à proscrire chez les personnes âgées (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Effets sur le tracé électrocardiographique et **MISES EN GARDE**, Modifications du tracé ECG et manifestations cardiovasculaires).

Pouvoir carcinogène

Lors d'une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir carcinogène du dolasétron chez des souris CD-1, on a observé une augmentation statistiquement significative ($p = 0{,}001$) de l'incidence des adénomes hépatocellulaires et des cancers combinés chez la souris mâle ayant reçu au moins 150 mg/kg/jour de dolasétron par voie orale. On n'a pas observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs du foie à la dose de 75 mg/kg/jour chez la souris mâle et jusqu'à concurrence de 300 mg/kg/jour chez la souris femelle.

Lors d'une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir carcinogène chez le rat Sprague-Dawley, le mésylate de dolasétron administré par voie orale ne s'est pas révélé tumorigène à des doses atteignant 150 mg/kg/jour chez le mâle et 300 mg/kg/jour chez la femelle.

Interactions médicamenteuses

Médicaments réputés allonger les intervalles QT/QT_c ou PR

Il faut éviter d'utiliser ANZEMET et un autre médicament réputé allonger l'intervalle QT/QT_c de manière concomitante. Les médicaments qui ont été reliés à un allongement de cette nature et/ou à des torsades de pointes comprennent, entre autres, ceux qui sont énumérés dans la liste ci-après. Sont comprises dans cette liste les classes chimiques ou pharmacologiques dont certains médicaments, mais pas forcément tous, ont entraîné des prolongations de l'intervalle QT/QT_c et/ou des torsades de pointes : antiarythmiques de classe IA (p. ex., procaïnamide, disopyramide), antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide); antiarythmiques de classe IC (p. ex., propafénone); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone); antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine); antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques (p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline), opiacés (p. ex., méthadone); antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus); antibiotiques quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine); pentamidine; antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine); antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole); dompéridone; antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT_3) (p. ex., ondansétron); inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib) inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex., vorinostat); agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Il faut également éviter d'employer ANZEMET avec des médicaments réputés prolonger les intervalles sur les tracés électrocardiographiques, comme l'intervalle PR (p. ex., vérapamil), ou le complexe QRS (p. ex., flécaïnide, quinidine).

L'utilisation d'ANZEMET est déconseillée avec les médicaments susceptibles de perturber l'équilibre électrolytique, dont les diurétiques dits de l'« anse », le thiazide et autres diurétiques apparentés; les laxatifs et les lavements; l'amphotéricine B; les corticostéroïdes à doses élevées.

Notons que les listes fournies ci-dessus ne sont pas complètes. Il convient de consulter la littérature scientifique courante portant sur les médicaments nouvellement homologués et qui sont réputés prolonger l'intervalle QT/QT_c, inhiber la CYP3A4 ou perturber l'équilibre électrolytique, de même que la documentation portant sur les médicaments d'utilisation moins récente, mais dont les liens avec de tels effets ont été établis depuis peu.

Le risque d'interactions médicamenteuses ayant une portée clinique entre, d'une part, le dolasétron et l'hydrodolasétron et, d'autre part, les médicaments couramment utilisés en chimiothérapie ou en chirurgie semble faible.

Les concentrations sanguines d'hydrodolasétron ont augmenté de 15 % lorsque le dolasétron a été administré en concomitance avec la cimétidine (inhibiteur non sélectif du cytochrome P-450) pendant 7 jours et diminué de 17 % lorsqu'il était administré en concomitance avec la rifampine (puissant inducteur du cytochrome P-450) pendant 7 jours. Chez les patients qui prennent du furosémide, de la nifédipine, du diltiazem, des inhibiteurs de l'ECA, du vérapamil, du glyburide, du propranolol et divers agents chimiothérapeutiques, on n'a observé aucun effet sur la clairance de l'hydrodolasétron. La clairance de l'hydrodolasétron a diminué d'environ 27 % lorsque le mésylate de dolasétron était administré en concomitance avec l'aténolol. Le mésylate de dolasétron n'influe pas sur le délai de récupération après l'anesthésie. Le mésylate de dolasétron n'a pas inhibé l'activité antitumorale de 4 agents chimiothérapeutiques (cisplatine, 5-fluoro-uracile, doxorubicine et cyclophosphamide) dans 4 modèles murins.

L'utilisation concomitante du dolasétron avec de l'apomorphine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité d'ANZEMET (mésylate de dolasétron) a été évaluée chez plus de 7 000 patients dans le cadre d'essais cliniques réalisés en Amérique du Nord et en Europe. ANZEMET a été bien toléré, les céphalées étant l'effet indésirable le plus fréquent. Les tableaux ci-dessous présentent la fréquence des effets indésirables qu'on a notés avec les comprimés à prise orale pendant les essais comparatifs de référence.

Lors d'essais cliniques comparatifs, parmi les 943 patients auxquels on a administré ANZEMET par voie orale, 227 ont reçu la dose thérapeutique recommandée (100 mg). Ces patients recevaient simultanément une chimiothérapie, surtout des traitements par le cyclophosphamide et la doxorubicine. Le Tableau 3 dresse la liste des effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 2 % des patients lors des essais cliniques comparatifs.

Tableau 3 : Effets indésirables d'ANZEMET administré par voie orale survenus chez ≥ 2 % des patients souffrant de nausées et de vomissements consécutifs à la chimiothérapie

	ANZEMET dosé à 100 mg (*n* = 227)
Céphalées	52 (22,9 %)
Diarrhée	12 (5,3 %)
Fatigue	13 (5,7 %)
Bradycardie	9 (4,0 %)
Douleur	7 (3,1 %)
Étourdissements	7 (3,1 %)
Tachycardie	6 (2,6 %)
Altération de l'onde T	6 (2,6 %)
Altération de l'onde ST-T	6 (2,6 %)
Frissons	5 (2,2 %)
Dyspepsie	5 (2,2 %)

EFFETS INDÉSIRABLES MOINS FRÉQUENTS

Lors d'essais cliniques comparatifs, les effets indésirables suivants ont été signalés chez de 0,9 % à 2,0 % des patients recevant ANZEMET par voie orale, à la dose recommandée (100 mg) :

Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche, rougeur du visage.

Organisme entier : fièvre.

Appareil cardiovasculaire en général : œdème déclive, hypotension.

Systèmes nerveux central et périphérique : somnolence.

Appareil digestif : douleur abdominale, anorexie, augmentation de l'appétit, constipation, éructation, flatulence, nausées.

Ouïe, goût et vision : altération du goût.

Fréquence et rythme cardiaques : arythmies auriculaires, arythmies sinusales, extrasystoles.

Foie et système biliaire : élévation de la SGOT (ASAT).

Métabolisme et nutrition : déshydratation.

Mécanisme de résistance : symptômes pseudogrippaux.

Appareil respiratoire : dyspnée, irritation des voies nasales, éternuements, irritation de la gorge.

SURVEILLANCE POST-COMMERCIALISATION

L'administration de mésylate de dolasétron a provoqué des allongements du tracé ECG, y compris des intervalles QTc et PR et du complexe QRS. L'amplitude et la fréquence de ces altérations sont liées aux concentrations sanguines du métabolite actif. Ces altérations sont spontanément résolutives lorsque les concentrations sanguines baissent. Chez certains patients, l'allongement des intervalles dure 24 heures ou plus. L'allongement d'un intervalle peut avoir des répercussions cardiovasculaires, y compris un bloc cardiaque ou des arythmies.

De très rares cas de tachycardie avec élargissement du complexe QRS ou de tachycardie ventriculaire et de fibrillation ventriculaire ou d'arrêt cardiaque ont été signalés à la suite de l'administration d'ANZEMET par voie intraveineuse. Des cas de torsade de pointes ont été rapportés depuis que ce médicament est commercialisé.

On a observé des cas d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire persistante et d'infarctus du myocarde, ainsi qu'un cas d'arrêt cardiaque mortel lors de l'emploi d'ANZEMET en pédiatrie. On a soupçonné un lien de cause à effet avec ANZEMET compte tenu de l'association temporelle dans tous les cas. La plupart de ces manifestations cardiaques sont survenues chez des adolescents. ANZEMET avait été prescrit pour traiter les nausées et vomissements postopératoires dans tous les cas, et il avait été administré principalement par voie intraveineuse, sauf dans un cas où il l'avait été par voie orale.

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, y compris des réactions cutanées telles des éruptions, un prurit et de l'urticaire, ainsi que des réactions respiratoires telles le bronchospasme ont été signalées en de rares occasions; un œdème facial, l'œdème de Quincke et le choc l'ont été très rarement.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour connaître la conduite à tenir en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Certains cas de surdosage ont été signalés. Une hypotension grave, des étourdissements et un allongement des intervalles PR et QTc, et du complexe QRS ont été observés à la suite d'un surdosage par perfusion intraveineuse.

On ignore si le mésylate de dolasétron peut être éliminé par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

Si on soupçonne un surdosage par ANZEMET, la présence d'un bloc de conduction auriculo-ventriculaire de 2^{e} degré ou d'un degré supérieur exige une télésurveillance cardiaque du patient.

On ne connaît pas d'antidote spécifique pour le mésylate de dolasétron, et on doit appliquer des mesures de soutien dans les cas où on soupçonne un surdosage. Des doses individuelles atteignant 5 mg/kg par voie intraveineuse ou 400 mg par voie orale ont été administrées en toute sûreté à des volontaires sains ou à des patients cancéreux.

L'administration par voie intraveineuse de doses uniques, soit 160 mg/kg à la souris mâle et 140 mg/kg à la souris femelle ainsi qu'à des rats des 2 sexes, a entraîné la mort. Les symptômes d'intoxication aiguë étaient des tremblements, la dépression et des convulsions.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ANZEMET est contre-indiqué pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Il ne faut pas dépasser les doses recommandées suivantes d'ANZEMET (mésylate de dolasétron) en raison des effets sur la conduction cardiaque (voir MISES EN GARDE, Modifications du tracé ECG et manifestations cardiovasculaires**).**

Adultes

La posologie recommandée d'ANZEMET par voie orale est de 1 comprimé de 100 mg administré au cours de l'heure qui précède le début de la chimiothérapie.

Enfants

ANZEMET est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, quel que soit l'usage thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Personnes âgées

L'utilisation d'ANZEMET est à proscrire chez les personnes âgées (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Effets sur le tracé électrocardiographique et **MISES EN GARDE**, Modifications du tracé ECG et manifestations cardiovasculaires).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le dolasétron sous forme orale n'est cependant pas recommandé chez les patients qui souffrent d'une insuffisance hépatique grave en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT_c et d'autres anomalies de la conduction cardiaque secondaires à une concentration élevée d'hydrodolasétron.

Insuffisance rénale

L'emploi d'ANZEMET est à proscrire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Effets sur le tracé électrocardiographique et **MISES EN GARDE**, Modifications du tracé ECG et manifestations cardiovasculaires).

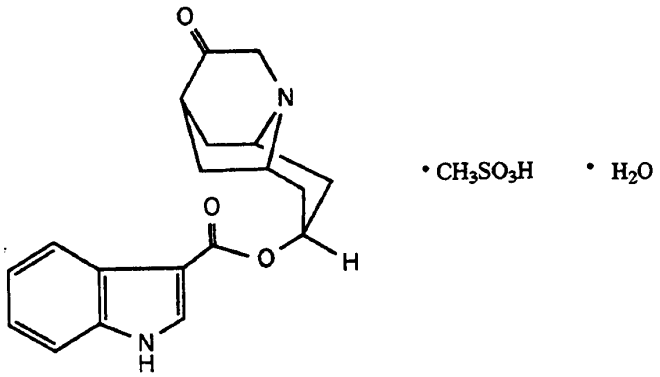
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : mésylate de dolasétron

Dénomination chimique : monométhanesulfonate d'indole-3-carboxylate de 3-oxo-*cis*-octahydro-*r*-2,*c*-6-méthano-2*H*-quinolizin-*c*-8-yle monohydraté

Formule développée :



Formule brute : $C_{19}H_{20}N_2O_3 \cdot CH_3SO_3H \cdot H_2O$

Poids moléculaire : 438,50

Description :
Le mésylate de dolasétron est une poudre de couleur blanche ou blanc cassé. À la température ambiante, elle est très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans le chloroforme et insoluble dans l'hexane.

pH : 3,543 et 4,287 à 5 % p/v et à 0,5 % p/v, respectivement

pKa : 6,398 à 25 °C

Composition

Les comprimés ANZEMET sont offerts dans la teneur suivante : 100 mg de monohydrate de mésylate de dolasétron par comprimé. Un comprimé renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, cire blanche, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium. Le comprimé dosé à 100 mg contient également de l'oxyde de fer rouge.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les comprimés ANZEMET doivent être conservés à une température constante se situant entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION

Comprimés ANZEMET

Comprimé ANZEMET dosé à **100 mg** : rose, ovale, pelliculé, marqué « **ANZEMET** » sur une face et « **100** » sur l'autre.

Cette teneur est offerte en flacons de 15 comprimés.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR

Veuillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous l'avez déjà utilisé. Conservez le feuillet à portée de la main afin de pouvoir le consulter lorsque vous prendrez votre médicament. Les renseignements qu'il contient ne sont qu'un aperçu de l'information existante. Pour obtenir de plus amples renseignements ou des conseils, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Qu'est-ce qu'ANZEMET?

- **ANZEMET** (mésylate de dolasétron) est un médicament délivré sur ordonnance qui appartient à une famille de médicaments appelés antiémétiques.
- **ANZEMET** est offert sous forme de comprimés.

Comment ANZEMET agit-il?

- **ANZEMET** sert à prévenir les nausées (mal de cœur) et les vomissements, qui peuvent survenir chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie anticancéreuse. On croit que la chimiothérapie entraîne la libération d'une substance produite naturellement par l'organisme (la sérotonine) et qui provoque des nausées et des vomissements. **ANZEMET** bloque l'effet de la sérotonine et peut ainsi prévenir les nausées et les vomissements.

Qui <u>ne doit pas</u> prendre ANZEMET?

- Ne prenez pas **ANZEMET** si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir la liste des ingrédients à la section Que contient **ANZEMET?);**
- Ne prenez pas **ANZEMET** si vous avez moins de 18 ans;
- Ne prenez pas **ANZEMET** si vous devez subir une opération ou venez d'en subir une.
- Ne prenez pas **ANZEMET** si vous prenez un médicament appelé apomorphine.

Que dois-je faire avant de prendre ANZEMET?

Avertissez votre médecin :

- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients des comprimés **ANZEMET** (voir la liste des ingrédients à la fin de ce feuillet);
- Si vous avez déjà eu une maladie du cœur;
- Si vous avez déjà eu une maladie du rein ou du foie;
- Si vous prenez des médicaments <u>quels qu'ils soient</u> et surtout si vous prenez des médicaments pour régulariser votre fréquence cardiaque ou certains diurétiques.

Comment faut-il prendre ANZEMET?

- L'étiquette apposée sur le contenant de vos comprimés devrait préciser comment prendre votre médicament. Il est important que vous suiviez ces directives à la lettre. Si vous avez des questions au sujet du mode d'emploi, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- N'AUGMENTEZ PAS LE NOMBRE DE COMPRIMÉS NI LA FRÉQUENCE À LAQUELLE VOUS LES PRENEZ.
- Prenez vos comprimés entiers, avec un peu d'eau. Vous pouvez prendre les comprimés **ANZEMET** avec ou sans aliments.
- Si vous vomissez moins de 1 heure après avoir pris votre médicament, prenez de nouveau la même dose de médicament. Si les vomissements continuent, consultez votre médecin.
- Si vous oubliez une dose et n'avez pas la nausée, prenez la dose suivante au moment prévu. Si vous oubliez une dose et avez la nausée ou vomissez, prenez un comprimé dès que possible.

La femme enceinte ou qui allaite peut-elle prendre ANZEMET?

- Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte, si vous risquez de devenir enceinte ou si vous allaitez votre enfant.

Que dois-je faire si j'ai des problèmes après avoir pris ANZEMET?

- Si vous avez une respiration sifflante, si vous ressentez une oppression thoracique, une douleur à la poitrine, des palpitations cardiaques, si vous avez les paupières, les lèvres ou le visage enflés, ou si vous présentez une éruption cutanée, des masses cutanées ou des plaques d'urticaire, communiquez avec votre médecin sans tarder. Cessez de prendre le médicament à moins que votre médecin ne vous dise de continuer à le prendre.
- La plupart des gens n'ont aucun problème après avoir pris des comprimés **ANZEMET**. Toutefois, certaines personnes peuvent avoir des effets indésirables tels que des maux de tête, de la diarrhée ou des étourdissements. Si ces effets surviennent, il n'est pas nécessaire de cesser de prendre votre médicament, mais vous devriez en informer votre médecin à la visite suivante.
- Si les comprimés **ANZEMET** n'améliorent pas vos nausées et vos vomissements, prévenez votre médecin.

Que dois-je faire si je prends une dose trop forte d'ANZEMET?

- Si, par mégarde, vous prenez plus de comprimés que la dose prescrite par votre médecin, consultez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital.

Où dois-je conserver ANZEMET?

- Laissez vos comprimés dans leur emballage original et conservez-les à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.
- GARDEZ **ANZEMET** HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

- Si votre médecin décide de mettre fin à votre traitement, ne gardez pas les comprimés restants de votre ordonnance, à moins que votre médecin ne vous le demande.

À qui dois-je m'adresser si j'ai des questions au sujet d'ANZEMET?

- Consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Que contient ANZEMET?

- Le comprimé **ANZEMET** est offert en teneur de 100 milligrammes de mésylate de dolasétron par comprimé. Chaque comprimé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, cire blanche, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, **lactose**, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

Qui fournit ANZEMET?

- **ANZEMET** est fourni par :
  sanofi-aventis Canada Inc.
  2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
  Laval (Québec) H7L 4A8

RAPPEL :

- **C'EST UNIQUEMENT À VOUS QUE LE MÉDECIN A PRESCRIT ANZEMET. N'EN DONNEZ À PERSONNE D'AUTRE.**

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

In vitro

Lors des tests *in vitro* classiques de fixation aux radioligands, le dolasétron et ses métabolites ont montré une affinité marquée pour les récepteurs 5-HT_3. En se servant de la technique du potentiel imposé, on a observé que le dolasétron et son métabolite réduit inhibaient, proportionnellement à la dose, les courants ioniques entrant dans les cellules hybrides NG108-15 de neuroblastome de la souris et de gliome du rat, ces courants étant médiés par les récepteurs 5-HT_3. Lors de ce test, le métabolite réduit s'est révélé plus puissant que le dolasétron, leurs CI_{50} respectives étant de 0,1 et de 3,8 nM. Dans un cœur isolé et perfusé de lapin, le dolasétron et son métabolite réduit se sont révélés aussi efficaces l'un que l'autre pour inhiber l'effet chronotrope positif de la sérotonine.

Les résultats d'études *in vitro* montrent que le dolasétron et son métabolite réduit sont dotés de propriétés électrophysiologiques. Des concentrations micromolaires de dolasétron dans les fibres de Purkinje du chien ont entraîné une baisse, liée à la concentration, de la durée du potentiel d'action, de la force contractile et de la vitesse ascendante maximale du potentiel d'action (V_{max}), baisses qui étaient inversement proportionnelles à la fréquence de stimulation. La réduction du V_{max} a également été observée dans les fibres des muscles papillaires du cobaye pendant la superfusion par le dolasétron et par son métabolite réduit.

Chez des chiens conscients, l'administration par voie intraveineuse de doses totales cumulatives de 3 mg/kg et de 10 mg/kg de dolasétron a augmenté de façon réversible l'intervalle PR de 9 et de 17 ms (10 % et 19 %), respectivement. La dose de 10 mg/kg n'a pas augmenté sensiblement l'intervalle QT_c, mais une dose cumulative de 30 mg/kg a entraîné une augmentation de 47 ms (16 %). Il est probable que ces effets ne soient pas liés à une action au niveau des récepteurs 5-HT_3, mais qu'ils résultent plutôt d'une interaction avec les canaux sodiques dépendants du potentiel d'action du muscle cardiaque. L'action du dolasétron et de son métabolite réduit a été mise à l'essai sur une sous-unité α clonée du canal sodique du muscle cardiaque humain; on a observé une inhibition importante des canaux seulement à des concentrations excédant 10 μM.

In vivo

On a évalué la capacité du dolasétron et de ses métabolites à inhiber les récepteurs 5-HT_3 *in vivo* en examinant leur capacité à inhiber le réflexe Bezold-Jarisch (RBJ), chute réflexe transitoire de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque provoquée par l'administration de petites doses de sérotonine par voie intraveineuse. Chez le rat anesthésié, le dolasétron et ses métabolites ont tous inhibé le RBJ proportionnellement à la dose. Toujours chez le rat anesthésié, l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 0,14 mg/kg de dolasétron ou de son métabolite réduit a complètement supprimé le RBJ pendant toute la durée de l'expérience (85 minutes). L'administration par voie orale d'une dose de 1 mg/kg de dolasétron a occasionné une inhibition rapide (< 10 minutes) et essentiellement totale du RBJ au cours de la 1re heure ayant suivi l'administration; une inhibition importante (50 %) était toujours présente à la fin de la période d'observation d'une durée de 4 heures.

L'activité antiémétique du dolasétron a été établie chez le furet et le chien. Une dose unique ≥ 0,5 mg/kg de dolasétron administrée par voie orale ou 2 doses ≥ 0,5 mg/kg de dolasétron administrées par voie intraveineuse (respectivement 30 minutes avant et 45 minutes après l'administration de cisplatine à raison de 10 mg/kg par voie intraveineuse) ont suffi à réduire sensiblement le nombre de vomissements occasionnés par le cisplatine pendant la période d'observation d'une durée de 4 heures. De même, 2 doses de 0,5 mg/kg du métabolite réduit de dolasétron administrées par voie intraveineuse ont exercé un effet antiémétique important. Chez des beagles conscients, l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de dolasétron de 0,1 à 0,3 mg/kg, 30 minutes avant l'administration de cisplatine par voie intraveineuse, a prolongé de façon appréciable l'intervalle précédant le 1er épisode émétique et réduit de façon appréciable le nombre d'épisodes émétiques pendant la période d'observation d'une durée de 6 heures.

Chez des chiens conscients, l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 4 mg/kg/jour de dolasétron pendant 5 jours n'a eu pratiquement aucun effet significatif sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Chez des chiens anesthésiés, l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 0,5 à 4,0 mg/kg de dolasétron n'a pas exercé d'effet notable sur les réflexes cardiovasculaires; toutefois, l'administration par voie intraveineuse d'une dose cumulative de 18,5 mg/kg a réduit la valeur dp/dt_{max} du ventricule gauche (vitesse maximale de croissance de la pression dans le ventricule gauche pendant la systole); l'ajout d'une dose de 12,5 mg/kg a considérablement réduit la tension ventriculaire gauche, la tension artérielle générale et la fréquence cardiaque.

Même à de fortes doses de dolasétron, pendant les tests *in vivo* chez la souris ou le rat, on n'a noté aucun effet manifeste sur le comportement, la température corporelle, l'activité antinociceptive, l'activité anti-inflammatoire, l'action anesthésique locale, les torsions convulsives, la latence de rétraction de la queue, le potentiel convulsif, la relaxation musculaire et les effets anxiolytiques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	DL_{50} et limites de confiance de 95 % (mg/kg)	
	Voie orale	Voie intraveineuse
Souris	545 (469 à 611)	165 (155 à 175)
Rat	446 (373 à 521)	150 (142 à 158)

Après l'administration d'une dose unique de 300 à 2 200 mg/kg par voie orale et d'une dose unique de 100 mg/kg à 224 mg/kg par voie intraveineuse à des souris et à des rats, les signes cliniques observés touchaient principalement le système nerveux central. Après l'administration par voie

orale, on a constaté des signes de dépression chez la quasi-totalité des souris et des rats, ainsi que des convulsions à ≥ 525 mg/kg chez la souris et à ≥ 700 mg/kg chez le rat. Après l'administration par voie intraveineuse, on a noté des tremblements ou des signes de dépression à toutes les doses chez la souris et à des doses ≥ 112 mg/kg chez le rat, ainsi que des convulsions à des doses ≥ 140 mg/kg chez la souris et à des doses ≥ 126 mg/kg chez le rat. Chez les 2 espèces, la plupart des signes cliniques sont apparus en l'espace de quelques minutes après l'administration par voie orale et par voie intraveineuse, et ils ont persisté pendant environ 5 heures ou jusqu'à la mort de l'animal. À l'œil nu, l'autopsie n'a révélé aucun effet toxique sur les organes cibles, que le médicament ait été administré par voie orale ou par voie intraveineuse, et la mort semblait attribuable aux effets sur le système nerveux central.

Chez le beagle, on n'a observé aucun signe clinique indésirable à des doses atteignant 5 mg/kg par voie orale et 4,5 mg/kg par voie intraveineuse. À des doses plus élevées (≥ 10 mg/kg par voie orale et ≥ 6 mg/kg par voie intraveineuse), l'effet indésirable le plus courant était les vomissements. À 30 mg/kg par voie intraveineuse, on a aussi observé les effets suivants : larmoiement, salivation excessive, tremblements, mouvement de mastication et essoufflement. Chez le macaque de Buffon (singe), le mésylate de dolasétron a été bien toléré à des doses atteignant 200 mg/kg par voie orale et 30 mg/kg par voie intraveineuse.

Toxicité subaiguë

Le dolasétron a été administré par voie orale à des rats à des doses de 200, de 300, de 400 ou de 500 mg/kg/jour pendant 1 mois; au cours des 2 dernières semaines, le médicament était administré le matin, lorsque les animaux étaient à jeun. Les effets cliniques, notamment la dépression, l'ataxie et les tremblements, ont été observés à ≥ 300 mg/kg/jour seulement lorsque les rats recevaient le médicament à jeun depuis la veille. On a constaté une augmentation du poids moyen du foie chez les femelles qui recevaient 200 mg/kg/jour et ≥ 400 mg/kg/jour. La mort est survenue à ≥ 400 mg/kg/jour chez les mâles et à ≥ 300 mg/kg/jour chez les femelles. Les effets toxiques sur les organes cibles ont semblé toucher le rein ou l'uretère aux doses de 500 mg/kg/jour (mâles) et de 400 mg/kg/jour (femelles). Chez le rat, l'administration de doses atteignant 100 mg/kg/jour par gavage oral pendant 3 mois n'a entraîné aucun signe clinique lié au traitement. À l'examen à l'œil nu et à l'examen histopathologique, on n'a relevé aucune anomalie liée au traitement pour aucune des doses; on a toutefois enregistré une augmentation du poids corporel, de la consommation d'aliments et du poids relatif du foie chez les femelles qui recevaient une dose de 100 mg/kg.

Pendant 1 mois, on a administré à des rats des doses de 0, de 15, de 30 et de 60 mg/kg/jour par voie intraveineuse (injection dans une veine de la queue). Dans le groupe recevant 60 mg/kg/jour, pendant la 1re semaine, 3 mâles sur 18 ont eu des convulsions et certains rats étaient moins actifs. Sinon, les principaux effets observés ont été des lésions au point d'injection, liées à la dose (≥ 30 mg/kg/jour) et caractérisées par une inflammation, une hémorragie et une nécrose; ces lésions se sont soldées par un accroissement de l'hématopoïèse extramédullaire dans la rate, et une augmentation du poids relatif de la rate (60 mg/kg/jour chez les mâles seulement).

Chez les beagles qui ont reçu des doses atteignant 100 mg/kg/jour par voie orale pendant 1 ou 2 semaines, on a observé une augmentation des vomissements proportionnelle à la dose à partir de ≥ 10 mg/kg/jour. On a en outre noté des tremblements et une salivation excessive à ≥ 20 mg/kg/jour ainsi que des signes de dépression à ≥ 50 mg/kg/jour. Chez un mâle qui avait reçu 100 mg/kg/jour pendant 1 semaine, on a enregistré une perte de poids de 10 % alors que chez une femelle qui recevait 100 mg/kg/jour, la mort est survenue le 4e jour à la suite de convulsions. Aucune modification liée au traitement n'a été notée à l'autopsie. Les doses de 1 mg/kg/jour et de 3 mg/kg/jour administrées par voie intraveineuse pendant 1 mois ont été bien tolérées. À la dose de 6 mg/kg/jour administrée par voie intraveineuse, les vomissements étaient fréquents, mais aucun effet lié au traitement n'a été noté à l'examen clinique ni à l'autopsie. Les tracés électrocardiographiques enregistrés chez tous les chiens avant la 1re dose, puis 2 heures après la 5e et la 28e dose, et 24 heures après la 28e dose étaient normaux et ne différaient aucunement des tracés de départ.

Chez le singe, le mésylate de dolasétron a été bien toléré lorsqu'il était administré, par gavage oral, à des doses atteignant 100 mg/kg/jour pendant 1 semaine ou à des doses atteignant 50 mg/kg/jour pendant 3 mois, et lorsqu'il était administré par voie intraveineuse à des doses atteignant 10 mg/kg/jour pendant 3 mois. On n'a observé aucun effet indésirable lié au traitement sur le plan des signes cliniques, du poids corporel et des organes de même que lors de l'examen à l'œil nu et de l'examen histopathologique.

Toxicité chronique

Des rats Sprague-Dawley à jeun ont reçu chaque jour par voie orale des doses de 0, de 30, de 75 ou de 400 mg/kg/jour de dolasétron pendant 12 mois. Exception faite de convulsions sporadiques à toutes les doses chez les mâles et à ≥ 75 mg/kg/jour chez les femelles, les doses de 30 mg/kg/jour et de 75 mg/kg/jour ont été généralement bien tolérées. Les effets importants liés au traitement ont été la mort à 400 mg/kg/jour à partir du 20e jour (28 % de mortalité, le taux étant 2 fois plus élevé chez les mâles que chez les femelles) ainsi que quelques épisodes de tremblements et de diminution de l'activité, qui étaient plus fréquents chez les mâles et parfois suivis de la mort. La principale cause de décès était une toxicité touchant les organes cibles, notamment des lésions de l'appareil urinaire et du rein. Dans les deux cas, les lésions sont survenues à 400 mg/kg/jour et se caractérisaient par les signes suivants : urines rouges ou brunes s'accompagnant d'hématurie à l'analyse (mâles seulement); dégénération du tube contourné proximal, caractérisée par une vacuolisation cytoplasmique, une augmentation de la granularité cytoplasmique ainsi qu'une pycnose ou une desquamation nucléaires (mâles et femelles); irritation épithéliale réversible des voies urinaires basses (mâles seulement), caractérisée par une ulcération ou une nécrose, une hémorragie, une inflammation purulente ou une hyperplasie réactive de l'urothélium au niveau du bassinet du rein, de l'uretère ou de la vessie; augmentation passagère et réversible des concentrations d'azote uréique sanguin à 6 mois (mâles).

Chez le chien, le dolasétron a été administré par voie orale à des doses de 0, de 3, de 10, de 15 ou de 20 mg/kg/jour pendant 12 mois. Le seul effet lié au traitement a été les vomissements à ≥ 10 mg/kg/jour et une salivation excessive à ≥ 15 mg/kg/jour. Les tracés électrocardiographiques enregistrés 2 heures, puis 18 heures après l'administration (ou 15 heures après l'administration chez les chiens qui recevaient la dose de 3 mg/kg) après 6 et 12 mois de traitement et après 1 mois

de rétablissement étaient tous dans les limites des valeurs normales. L'examen histopathologique de l'uretère au niveau du bassinet du rein a montré une lésion cellulaire inflammatoire mixte chez les chiens témoins et les chiens traités. Du point de vue histologique, la lésion différait de celle observée chez le rat, n'était associée à aucune altération des paramètres de la chimie clinique ou de l'analyse d'urines, et n'était pas considérée comme liée au traitement.

Chez l'humain, la portée des lésions de l'appareil urinaire provoquées par le dolasétron chez le rat est minime puisque ces lésions sont survenues seulement chez les rats à jeun à ≥ 400 mg/kg/jour par voie orale, ce qui correspond à environ 140 fois la dose clinique maximale. Ces lésions de l'appareil urinaire n'ont pas été observées chez le rat après l'administration par voie intraveineuse de 120 mg/kg/jour pendant 5 jours ou de 60 mg/kg/jour pendant 1 mois, ni après l'administration par voie orale ou intraveineuse du dolasétron chez le lapin, le chien et le singe.

Mutagénicité et carcinogenèse

Le mésylate de dolasétron s'est révélé non génotoxique dans les épreuves suivantes : le test d'Ames, le test d'aberration chromosomique des lymphocytes chez le rat, le test de mutation des cellules (HGPRT) d'ovaire de hamster chinois (CHO), le test de synthèse d'ADN non programmée des hépatocytes chez le rat et le test du micronoyau chez la souris.

Lors d'une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir carcinogène du dolasétron chez des souris CD-1, on a observé une augmentation statistiquement significative ($p < 0{,}001$) de l'incidence des adénomes hépatocellulaires et des cancers combinés chez les souris mâles ayant reçu au moins 150 mg/kg/jour de dolasétron par voie orale. Au cours de cette étude, les souris ont reçu du mésylate de dolasétron par voie orale à raison de 75, de 150 ou de 300 mg/kg/jour. On n'a pas observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs du foie à la dose de 75 mg/kg/jour chez la souris mâle et jusqu'à concurrence de 300 mg/kg/jour chez la souris femelle.

Lors d'une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir carcinogène chez le rat Sprague-Dawley, le mésylate de dolasétron administré par voie orale ne s'est pas révélé tumorigène à des doses atteignant 150 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour chez la femelle.

Reproduction et tératologie

Des études de reproduction et de tératologie ont été réalisées chez le rat et le lapin. Les rates ont reçu du mésylate de dolasétron à des doses atteignant 100 mg/kg par voie orale ou 60 mg/kg par voie intraveineuse du 7^{e} au 18^{e} jour de la gestation; les lapines ont reçu des doses atteignant 100 mg/kg par voie orale ou 20 mg/kg par voie intraveineuse du 7^{e} au 19^{e} jour de la gestation. Le mésylate de dolasétron n'a eu d'effet à aucune dose sur les paramètres de la reproduction (taux d'implantation, taux de résorptions fœtales, perte d'ovules fécondés avant ou après l'implantation, corps jaune ou fœtus viables) après l'administration par voie intraveineuse chez le rat et le lapin, et après l'administration par voie orale chez le rat. Chez le lapin, après l'administration par voie orale, on a observé, dans tous les groupes, un pourcentage triple ou quadruple de résorptions fœtales précoces et une augmentation significative des pertes d'ovules fécondés après l'implantation. Toutefois, ces effets étaient considérés comme découlant de la baisse de l'apport alimentaire de la mère et d'une diminution du poids maternel. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé à aucune des doses après l'administration par voie intraveineuse ou orale. L'examen des fœtus n'a

révélé aucune anomalie des tissus mous, des viscères ou du squelette qui semblait liée au médicament.

Des doses de 0, de 20, de 60 et de 100 mg/kg/jour de mésylate de dolasétron ont été administrées par voie orale à des rates 14 jours avant la reproduction de même que pendant la reproduction, la gestation et la lactation. Aucune dose n'a été associée à un effet sur la fertilité, telle que mesurée par l'intervalle précédant l'accouplement, la copulation et les indices de fertilité. L'évaluation des petits de la filiale F_1 exposés *in utero* et durant la lactation n'a révélé aucun effet lié au traitement sur la survie, sur la croissance et sur la performance de reproduction subséquente. Les petits de la filiale F_2 se sont développés normalement.

Le mésylate de dolasétron n'a pas altéré la fertilité des rats mâles lorsqu'il était administré par voie orale à des doses atteignant 400 mg/kg/jour pendant 3 mois. Aucune anomalie congénitale n'a été observée chez les fœtus des femelles qu'on avait accouplées à des mâles traités par le dolasétron.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. Arole A, Kroll HR, Brown M. Coronary vasospasm leading to an acute myocardial infarction after the administration of dolasetron. Journal of Clinical Anesthesia 2005; 17: 72-74.

2. Barnes JM, Barnes NM, Champaneria S et al. Characterization and autoradiographic localization of 5-HT3 receptor recognition sites identified with [3H]-(S)-zacopride in the forebrain of the rat. Neuropharmacol 1990; 29(11):1037-1045.

3. Boeijinga PH, Galvan M, Baron BM et al. Characterization of the novel 5-HT3 antagonists MDL 73,147EF (dolasetron mesilate) and MDL 74,156 in NG108-15 neuroblastoma x glioma cells. Eur J Pharmacol 1992; 219:9-13.

4. Boxenbaum H, Gillespie T, Heck K, Hahne W. Human dolasetron pharmacokinetics: I. Disposition following single-dose intravenous administration to normal male subjects. Biopharm Drug Dispos 1992; 13:693-701.

5. Boxenbaum H, Gillespie T, Heck K, Hahne W. Human dolasetron pharmacokinetics: II. Absorption and disposition following single-dose oral administration to normal male subjects. Biopharm Drug Dispos 1993; 14:131-141.

6. Brooks BJ, Gralla RJ, Clark RA et al. Are serotonin antagonist antiemetics safe and effective in older patients receiving cisplatin? Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1993 Mar; 12:462 (Abstract).

7. Conroy T, Cappelaere P, Fabbro M, et al. Acute antiemetic efficacy and safety of dolasetron mesylate, a 5-HT3 antagonist, in cancer patients treated with cisplatin. Am J Clin Oncol 1994; 17(2):97-102.

8. Harman G, Ryan K, Omura G et al. A double-blind, randomized, parallel study of two different dose regimens of intravenous dolasetron mesylate (DM) in patients receiving high dose (80 mg/m2) cisplatin (CDDP) containing chemotherapy. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1994 Mar; 13:445 (Abstract).

9. Heck K, Holmes GB, Adams MA et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-rising tolerance study of intravenous MDL 73,147EF in normal volunteers. Clin Pharmacol Ther 1992; 51(2):186 (Abstract).

10. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. J Natl Cancer Inst 1991; 83(9):613-620.

11. Higgins GA, Kilpatrick JG, Bunce KT, et al. 5-HT3 receptor antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. Br J Pharmacol 1989; 97:247-255.

12. Huebert ND, Schwartz JJ, Hinze C, Haegele KD. Bioavailability and the effect of food on the pharmacokinetics of dolasetron mesylate and its active metabolite MDL 74,156 in man. Br J Clin Pharmacol 1994 Jan; 37(1):120-121 (Abstract).

13. Kris MG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Dose-ranging evaluation of the serotonin antagonist dolasetron mesylate in patients receiving high-dose cisplatin. J Clin Oncol 1994; 12(5):1045-1049.

14. Landriault H, Spenard J, Dempsey E, et al. Pharmacokinetics of dolasetron mesylate in elderly volunteers. J Clin Pharmacol 1994; 34:1018 (Abstract).

15. Lifsey DS, Gralla RJ, Clark RA, Kline RC. Electrocardiographic changes with serotonin antagonist antiemetics: Rate of occurrence and clinical relevance. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1993 Mar; 12:463 (Abstract).

16. Miller RC, Galvan M, Gittos MW, et al. Pharmacological properties of dolasetron, a potent and selective antagonist at 5-HT3 receptors. Drug Dev Res 1993; 28:87-93.

17. Miner WD, Sanger GJ, Turner DH. Evidence that 5-hydroxytryptamine3 receptors mediate cytotoxic drug and radiation-evoked emesis. Br J Cancer 1987; 56:159-162.

18. Plezia P, Modiano M, Alberts D, et al. A double-blind, randomized, parallel study of two doses of intravenous MDL 73,147EF in patients receiving high dose cisplatin (CDDP)-containing chemotherapy. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1992; 11(28):407 (Abstract).

19. Sorensen SM, Humphreys TM, Palfreyman MG. Effect of acute and chronic MDL 73,147EF, a 5-HT3 receptor antagonist, on A9 and A10 dopamine neurons. Eur J Pharmacol 1989; 163:115-118.